

Metabolic Bone Disorders in patients attending the Fracture Liaison Service

Citation for published version (APA):

Bours, S. (2019). Metabolic Bone Disorders in patients attending the Fracture Liaison Service: "Secondary Osteoporosis" revisited. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20190913sb>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190913sb](https://doi.org/10.26481/dis.20190913sb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

Fracturen (botbreuken) zijn een veel voorkomend probleem, en vormen een belasting voor zowel de patiënt zelf als de maatschappij. Een fractuur gaat gepaard met een verhoogd risico op nieuwe fracturen: 24% van de vrouwen en 20% van de mannen met een eerste fractuur krijgen binnen 5 jaar opnieuw een fractuur. De kans op nieuwe fracturen is met name verhoogd tijdens het eerste jaar na de eerste fractuur. Ook de kans op voortijdig overlijden is verhoogd na een fractuur, en na een volgende fractuur is de 10-jaars mortaliteit (sterftekans) 50% voor vrouwen en 75% voor mannen. Ook hier is de timing van belang, het risico op overlijden is het hoogste gedurende het eerste jaar na de fractuur.

De post-fractuur zorg is georganiseerd op de polikliniek in zogenaamde fracture liaison services (FLS). Voor de FLS worden alle patiënten 50 jaar of ouder met een fractuur uitgenodigd. Er vindt anamnese en lichamelijk onderzoek plaats, en dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) onderzoek inclusief beeldvorming van de wervelkolom en aanvullend (laboratorium)onderzoek worden verricht. Indien er sprake is van osteoporose of een wervelfractuur, zal er in overeenstemming met de Nederlandse CBO-richtlijn, een behandeling gestart worden.

Een voorspellende factor voor het optreden van fracturen is de botmineraaldichtheid (BMD), die gemeten wordt met de DEXA. Op basis van het aantal standaarddeviaties waarmee de gemeten BMD afwijkt van de referentiepopulatie (een groep jong volwassenen), wordt een indeling gemaakt in osteoporose (T-score ≤ -2.5), osteopenie (T-score tussen -2.5 en -1.0), en een normale BMD (T-score ≥ -1.0). Met elke standaarddeviatie waarmee de BMD afneemt, verdubbelt het fractuurrisico.

Osteoporose wordt van oudsher ingedeeld in primaire en secundaire osteoporose. Men spreekt van primaire osteoporose in geval van postmenopauzale osteoporose of osteoporose op latere leeftijd. De onderliggende oorzaak is oestrogeen deficiëntie bij vrouwen en een fysiologisch lager testosteron bij mannen. In geval van secundaire osteoporose is er een andere onderliggende oorzaak van osteoporose, zoals een chronische inflammatoire aandoening, een endocriene aandoening, malabsorptie, of gebruik van een geneesmiddel dat osteoporose veroorzaakt. Deze aandoeningen gaan gepaard met een verhoogd risico op fracturen, hoewel de BMD normaal kan zijn.

Opvallend is, dat slechts bij minder 50% van de patiënten 50 jaar en ouder met een recente fractuur osteoporose wordt gevonden. Er lijken dus nog andere risicofactoren te zijn voor fracturen dan BMD alleen. Ten tijde van dit proefschrift adviseerde de Nederlandse richtlijnen om alleen aanvullend laboratoriumonderzoek in te zetten naar aandoeningen die secundaire osteoporose kunnen veroorzaken bij patiënten met een T-score ≤ -2.5 . Onze hypothese luidde, dat deze aandoeningen aanwezig kunnen zijn bij alle patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur.

Vitamine D insufficiëntie, gedefinieerd als een serum 25(OH)D concentratie <50 nmol/l komt frequent voor in de algemene populatie. Er was echter geen literatuur over hoe vaak vitamine D insufficiëntie bij patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur voorkomt. Ook was er weinig literatuur over het effect van de dosis van het vitamine D supplement op de behaalde serum 25(OH)D concentratie in deze patiëntengroep.

Wervelfracturen zijn de meest voorkomende osteoporotische fracturen. Ze kunnen asymptomatisch zijn, er is daarom sprake van onderdiagnostiek. Wervelfracturen komen frequent voor bij patiënten met osteoporose, maar ook bij patiënten met een recente niet-wervelfractuur en osteopenie of een normale BMD. De aanwezigheid van, het aantal en de ernst van wervelfracturen is naast BMD een onafhankelijke voorspellende factor voor het optreden van nieuwe fracturen. Volgens de Nederlandse CBO-richtlijnen is er een behandelindicatie voor alle patiënten met een klinische wervelfractuur, en voor patiënten met een asymptomatische, prevalentie wervelfractuur en een T-score <-1.0.

Onze hypothese luidde, dat implementatie van deze richtlijnen zou leiden tot meer gediagnosticeerde wervelfracturen, en dus klinische implicaties zou hebben voor de behandeling.

Sarcoïdose is een voorbeeld van een aandoening die bekend staat als secundaire osteoporose. Er was reeds aangetoond, dat patiënten met sarcoïdose een hoog risico hebben op prevalentie wervelfracturen, ondanks een normale BMD. Literatuur naar het risico op andere fracturen bij patiënten met sarcoïdose in vergelijking met een gezonde controle populatie ontbrak echter.

Het doel van dit proefschrift was, om inzicht te verkrijgen in de klinische consequenties van systematische laboratoriumonderzoeken en beeldvorming van de wervelkolom bij patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur, die de FLS bezoeken.

Secundaire osteoporose

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht, hoe vaak bekende aandoeningen die kunnen leiden tot secundaire osteoporose aanwezig waren bij patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur, die zich presenteerden op de FLS van VieCuri MC, Venlo. Ook werd onderzocht bij hoeveel patiënten een nieuwe aandoening gediagnosticeerd kon worden met een standaard pakket aan laboratoriumonderzoeken.

Bij 23.0% van de patiënten op de FLS werd een bekende aandoening gevonden die kan bijdragen tot secundaire osteoporose, en bij 26.5% van de patiënten werd een nieuwe aandoening gediagnosticeerd met het standaard pakket aan laboratoriumonderzoeken. Hoewel er meer aandoeningen werden gediagnosticeerd bij patiënten met osteoporose (in 32.9%), werden deze aandoeningen ook gevonden bij respectievelijk 26.5% en 9.6% van de patiënten met osteopenie of een normale BMD. Deze aandoeningen werden

bovendien gevonden bij zowel mannen (27.8%) als vrouwen (26.1%), in alle leeftijdscategorieën (13.6% van de patiënten tussen 50-59 jaar, tot 27.6% van de patiënten ouder dan 80 jaar), en na alle fracturen (34.0%, 30.0%, 24.6% en 5.3% van de patiënten met respectievelijk een heupfractuur, majeure fractuur, mineure fractuur of vinger-/teenfractuur).

In **hoofdstuk 3** hebben we de bestaande literatuur samengevat naar onderliggende aandoeningen bij patiënten met osteoporose en bij patiënten met een recente fractuur. We vonden een hoge variabiliteit van gevonden aandoeningen, afhankelijk van de onderzochte populatie, de geïncludeerde aandoeningen en of vitamine D insufficiëntie beschouwd werd als aandoening die gepaard gaat met secundaire osteoporose.

Aangezien onderliggende aandoeningen gevonden werden bij *alle* patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur die zich presenteerden op de FLS, d.w.z. zowel bij mannen als vrouwen, in alle leeftijdscategorieën, na alle fractuurtypes (met uitzondering van mannen met vinger-/teenfracturen), en ongeacht de BMD, stellen we voor om de term “secundaire osteoporose” te vervangen door de term “aandoeningen die bijdragen aan osteoporose en andere metabole aandoeningen”. Dit gaat verder dan een semantische discussie. Het impliceert, dat ook bij patiënten die een recente fractuur maar geen osteoporose hebben, nagekeken dient te worden of er sprake is van een onderliggende aandoening. Een fractuur is immers een uiting van de kwetsbaarheid van het bot, hetgeen niet altijd wordt weerspiegeld door de gemeten BMD. Het zou een gemiste kans zijn, om bij deze patiënten geen aanvullend onderzoek te doen naar een onderliggende aandoening.

Het standaard pakket laboratoriumonderzoeken naar onderliggende aandoeningen zou ons inziens aandoeningen moeten bevatten die: 1) zijn geassocieerd met osteoporose en/of fracturen 2) waarvan de behandeling leidt tot verbetering van de BMD en/of verlaging van het fractuurrisico 3) een substantiële prevalentie hebben in de algemene populatie.

Ons voorstel is, om bij alle patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur het volgende pakket aan laboratoriumonderzoek in te zetten: serum calcium, creatinine, albumine, bezinking, TSH bij alle patiënten en testosteron bij mannen jonger dan 70 jaar. Op basis van de kliniek kan aanvullend onderzoek naar andere onderliggende aandoeningen overwogen worden.

Vitamine D

In **hoofdstuk 2** is de prevalentie van vitamine D insufficiëntie onderzocht bij patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur, die zich presenteerden op de FLS van VieCuri MC, Venlo. Zoals verwacht, had 63.9% van alle patiënten een serum 25(OH)vitamine D

concentratie <50 nmol/l. Slechts 7.8% van alle patiënten met een fractuur had een secundaire hyperparathyreoïdie.

In **hoofdstuk 4** hebben we het effect bestudeerd van vitamine D suppletie op de behaalde serum 25(OH)vitamine D concentratie bij patiënten op de FLS van VieCuri MC, Venlo, met een lage vitamine D spiegel. 47.7% van alle patiënten had een serum 25(OH)vitamine D concentratie <50 nmol/l. Er werd gestart met vitamine D suppletie 400IE/dag, 800IE/dag, 1700IE/dag of 3500IE/dag. Na ongeveer 4 maanden werd een serum 25(OH)vitamine D concentratie >50 nmol/l behaald bij 57-76% van de patiënten, en na 11 maanden bij 73-79% van de patiënten. De stijging van de serum 25(OH)vitamine D concentratie was afhankelijk van de uitgangswaarde van de serum 25(OH)vitamine D concentratie, en niet afhankelijk van de dosis, leeftijd, geslacht, BMI of seizoen.

In **hoofdstuk 5** hebben we een metaregressie analyse uitgevoerd van gerandomiseerde studies (RCTs) naar het effect van factoren gerelateerd aan het supplement (vitamine D dosis en duur van de suppletie) en aan de patiënt (leeftijd en baseline serum 25(OH)vitamine D concentratie) op de behaalde serum 25(OH)vitamine D concentratie. De gemiddelde uitgangswaarde van de serum 25(OH)vitamine D concentratie was 50.4 nmol/l, de pooled mean difference in serum 25(OH)vitamine D concentratie was 37 nmol/l. We vonden nu wel een effect van dosis, behandelduur en leeftijd naast baseline serum 25(OH)vitamine D concentratie op de behaalde serum 25(OH)vitamine D concentratie.

Concluderend komt vitamine D insufficiëntie frequent voor bij de patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur die zich presenteren op de FLS. We beschouwen een lage serum 25(OH)vitamine D concentratie alleen als aandoening geassocieerd met secundaire osteoporose, indien er tevens sprake is van een secundaire hyperparathyreoïdie. We stellen voor, om bij alle patiënten met een recente fractuur te starten met een vitamine D supplement van 800IE. Alleen als er verdenking bestaat op een ernstige vitamine D deficiëntie, zou er aanvullend een serum 25(OH)vitamine D concentratie en eventueel PTH bepaald hoeven worden.

Wervelfracturen

In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht, hoe vaak wervelfracturen voorkomen bij patiënten 50 jaar of ouder die zich presenteerden met een recente niet-wervelfractuur op de FLS van VieCuri MC, Venlo en MUMC+, Maastricht, voor en na invoering van de Nederlandse richtlijn. Verder hebben we onderzocht, wat de klinische consequentie hiervan was op de behandeling.

We vonden, dat er diagnostiek naar wervelfracturen werd verricht bij 4.6% van de patiënten voor implementatie, en bij 97.1% na implementatie van de richtlijn. De

prevalentie van wervelfracturen steeg van 2.2% naar 26.2%, en de prevalentie van klinisch relevante wervelfracturen steeg van 0.9% naar 14.7%. Patiënten met osteopenie en een prevalentie wervelfractuur komen in aanmerking voor osteoporosebehandeling, er was een stijging van 31.0% naar 38.4% van alle patiënten die een behandelindicatie hebben.

Het diagnosticeren van wervelfracturen is van belang voor het starten van osteoporosebehandeling: er is volgens de huidige Nederlandse richtlijn een indicatie voor een anti-resorptivum bij patiënten met osteopenie en een niet-klinische wervelfractuur. Verder adviseert deze richtlijn om bij patiënten met een niet-wervelfractuur en twee wervelfracturen die al behandeld worden met een anti-resorptivum de behandeling te switchen naar een botanabool middel. Een recent onderzoek laat zien, dat patiënten met twee graad 2 wervelfracturen of één graad 3 wervelfractuur en een T-score <-1.5 die behandeld worden met een botanabool middel minder risico hadden op nieuwe wervelfracturen dan als ze behandeld worden met een anti-resorptivum. Het diagnosticeren van wervelfracturen heeft dus klinische implicaties, ook indien het asymptomatische, prevalentie wervelfracturen betreft.

Sarcoïdose

In **hoofdstuk 7** hebben we in een Engelse huisartsen database onderzocht, of het fractuurrisico bij patiënten met sarcoïdose hoger is vergeleken met controle patiënten uit de algemene populatie. Ook hebben we gekeken naar de invloed van gebruik van glucocorticoïden op het fractuurrisico.

Het risico op een fractuur, een majeure osteoporotische fractuur of niet-osteoporotische fractuur was niet verschillend tussen patiënten met sarcoïdose en de gezonde controles. Het aantal klinische wervelfracturen was wel hoger bij patiënten met sarcoïdose. Het risico op niet-wervelfracturen daarentegen was verlaagd bij patiënten met sarcoïdose.

Patiënten met sarcoïdose die glucocorticoïden gebruikten hadden een hoger risico op fracturen dan patiënten met sarcoïdose die geen glucocorticoïden gebruikten.

Conclusie

Aandoeningen die bijdragen aan osteoporose en andere metabole aandoeningen, vitamine D insufficiëntie en prevalentie wervelfracturen zijn aanwezig bij een substantieel deel van de patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur die zich op de FLS presenteren.

Gebaseerd op de bevindingen in dit proefschrift, adviseren we om bij alle patiënten 50 jaar of ouder met een recente fractuur op de FLS naast de DEXA ook beeldvorming van de

wervelkolom te verrichten om wervelfracturen te diagnosticeren, en om een standaard panel aan laboratoriumonderzoek in te zetten: serum calcium, creatinine, albumine, bezinking, TSH en bij mannen <70 jaar ook een testosteron. Op indicatie kan het laboratoriumonderzoek uitgebreid worden. Verder adviseren wij om bij alle patiënten 50 jaar of ouder met een fractuur te starten met vitamine D suppletie middels 800IE/dag, en alleen op indicatie de serum 25(OH)vitamine D concentratie en eventueel PTH te bepalen.